

SUCCESS TEAM

FOR PHARMACY STUDENTS



WE LEAD YOU TO SUCCESS

f Suc Cess

01094068018

مكتبة برنت هيد | Print Head

الفرقة الاولى

صيدلانيات

4.5 جـ

محاضرة 3

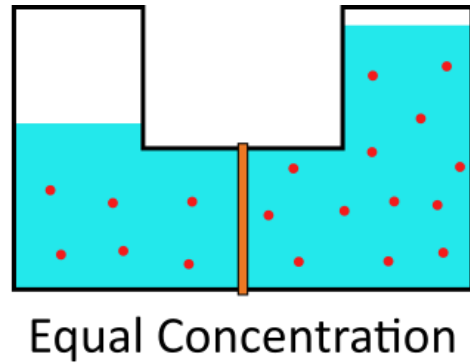
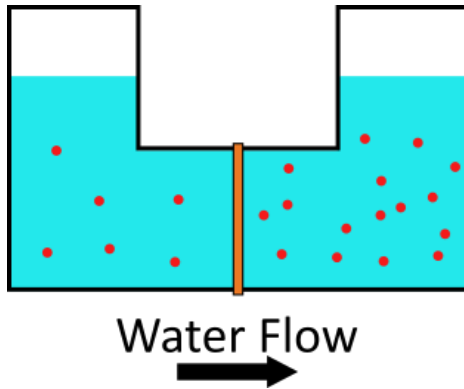
د/ ناجية

النهارده ان شاء الله هنتكلم عن شابتير جديد اسمه الـ isotonic solution واللى هنعرف معناها اى دلوقتى ودا حاجة من الحاجات المهمة اوى اللى لازم تبقى عارفها كصيدلى وتهتم بيها عشان اى مشكلة فيها ممكن تؤدى لكوارث .. تعالى نشوف

Isotonic solution

★ Osmosis:

- It is a phenomena in which a solvent passes through semipermeable membrane from a dilute solution into a more concentrated one with the result that the concentration tend to become equalized.
- Osmosis refers to the flow of solvent only.



الخاصية الاسموزية ..

هى خاصية حركة السائل من مكان لمكان اخر من خلال حاجة بنسميها semipermeable membrane او غشاء شبه منفذ واللى مش بيكون ليه نفاذية لكل حاجة بحيث انه بيعدى الـ solvent بس لكن مش بيعدى الـ Solute او المذاب ..

طب ليه بيحصل حركة للمذيب او الـ Solvent ؟ قالك لان الخاصية دى بتحدث نتيجة تواجد محلول تركيز الجزيئات فيه مش متساوى بمعنى ان تلاقى فى مكان عدد الجزيئات المذابة مثلا 10 ومذايين فى 100 مللى مثلا ومكان تانى عدد الجزيئات فيه 70 ومذايين برده فى 100 مللى يبقى هنا حدث خلل فى الاتزان والتركيز بتاع المحلول ، فاللى بيحصل هنا ان بيتحرك المذيب من خلال الـ semi permeable membrane دا عشان ينتقل من المنطقة الاقل فى التركيز بتاع المذاب للمنطقة الاعلى فى تركيز المذاب عشان تعمل تخفيف للتركيز العالى دا او بمعنى اخر ينتقل من المنطقة اللى فيها كمية solvent كثير وتركيزها قليل لمنطقة تانية كمية الـ solvent قليلة وتركيز المذاب كبير ، تعالى نفهم بمثال ..

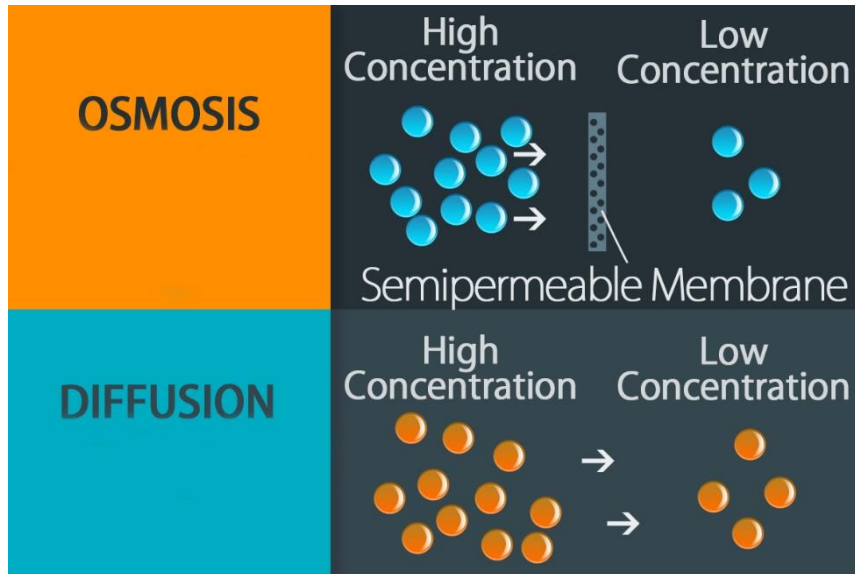
بص على الصورة اللى قدامك دى كدا ..

هنا فيه فى النص semi permeable membrane فاصل المحلول بتاعى لمنطقتين واحدة فيها تركيز عالى والتانية تركيزها قليل .. المنطقة اللى على الشمال دايب فيها 6 جزيئات والمنطقة اللى على اليمين دايب فيها 16 جزئ والأتنين عندهم نفس الكمية من الـ Solvent او الماء .. طب هل دا عدل ؟؟

يقوم بقى الى يحصل ان الماية تنتقل من التركيز القليل الى فيه كمية solvent كثيرة و solute قليلة الى هي المنطقة الشمال للمنطقة اليمين الى فيها تركيز على وكمية solvent قليلة وتفضل الماية تتحرك تتحرك لحد ماتعمل تعادل فى التركيز هنا وهنا بحيث ان لو قست تركيز المحلول هنا وهنا هتلاقىهم زى بعض فى الطبط وفنفس الوقت هتلاقى عدد الجزيئات هنا وهنا زى ما هو مش اتغير لان الجزيئات ماتحركتش من مكانها.. الموضوع الى حصل دا بسميه الاسموزية وهي مقتصرة فقط على حركة الـ Solvent انما الـ solute زى ما هو

★ Diffusion:

- It is the movement of solute from high conc to lower conc.



نجى لمصطلح تانى وهو الـ Diffusion او الانتشار ..
 بص على الصورة كدا .. هنا فى الـ diffusion الجزيئات المذابة او الـ solute هو الى بينتشر وبيتحرك من الاتجاه الاعلى فى التركيز للاتجاه الاقل فى التركيز بتاع الجزيئات المذابة عشان يبدأ يخلى عدد الجزيئات هنا زى هنا بالطبط .. ووهنا مش بيبقى فيه semipermeable membrane لان لو فيه Semipermeable membrane الـ particles مش هتعدى من خلالها اننا عارفين انه بيعدى الـ solvent بس ..
 فى التعريف هتلاقىه بيقولك opposite direction يعنى الاتجاه المعاكس ، هو يقصد الاتجاه المعاكس مقارنة بالـ osmosis لان الاسموزية كانت حركة المذيب من الاتجاه الاقل للاتجاه الاعلى انما الـ diffusion من الاتجاه الاعلى للاقل

★ Semipermeable membrane:

- It is a membrane which permits osmosis to occur (allow passage of free solvent like water) but not permit passage of dissolved substances like sugar.
- قلنا ان الغشاء شبه المنفذ دا بيسمح بحدوث الاسموزية وبيسمح بمرور المذيب زى الماية لكن المذاب لا ..

★ Osmotic pressure:

- It is the excess pressure which must be applied to a solution to prevent the passage of solvent into it when both are separated by semi permeable



membrane.

- It is the pressure that responsible for the phenomena of osmosis.
- The osmotic pressure depends on the number of particles of solute not the type of particles.

مش احنا قلنا ان الاسموزية هي عملية مرور السائل من تركيز قليل لتركيز اعلى من خلال الـ semipermeable membrane ؟ طب لو انا عايز اوقف العملية دي والـ semipermeable membrane موجود ؟ قالك هتعمل ضغط على المحلول والضغط دا اسمه الضغط الاسموزي ودا اللي هيمنع مرور السائل من الـ semi permeable membrane

الضغط الاسموزي دا بيعتمد على عدد الجزيئات بتاع المذاب مش نوعها (مهمة)

احنا عمالين نقول solute ، اى هي انواع الـ solute دا ؟؟

فيه منه نوعين .. Electrolyte و Non electrolyte

| Electrolyte | Non electrolytes |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Solution will contain ions, and the osmotic pressure of the solution will vary not only with the concentration but also with the degree of dissociation of the solute. ✓ Substance which dissociates to give large number of ions in solution will have relatively greater osmotic pressure than the un-dissociated particles. <p>↑ dissociation → ↑ osmotic pressure</p> | <ul style="list-style-type: none"> ✓ The solution will contain only molecules, and the osmotic pressure will vary only with concentration of the solute. |

عارف الفرق بين الـ Ion والـ Molecule ؟؟

الـ Ion دا ناتج من تأين الجزيء او الـ Molecule .. انما الـ Molecule دا الجزيء زى ما هو بدون تأين

- فلو المادة بتاعتي حطيتها فى المحلول واتأينت وادتنى ions يبقى دا اسمه Electrolyte وهنا الضغط الاسموزي هيعتمد على تركيز المذاب دا وكمان على درجة التأين بتاعه المادة بتاعتي هل هي بتتاين بنسبة 100% والا بنسبة 70% والا كام ؟ وبالتالي فيه علاقة طردية بين التأين والـ osmotic pressure بحيث ان كل اما يزيد التأين او التفكك بيزيد الضغط الاسموزي ..

- اما لو المادة بتاعتي مش بتتاين وفضلت جزيء زى ما هو كدا دا هسمينه non electrolyte وبالتالي هنا الضغط الاسموزي هيعتمد فقط على تركيز المذاب لان هنا مفيش تفكك ولا dissociation فمش هيعتمد عليه

وبالتالى يبقى الضغط الاسموزي بتاعى الـ Non electrolytes من الضغط الاسموزي بتاع الـ

★ Iso-osmotic solution:

- If two solutions are separated by a perfect semi permeable membrane, i.e. a



membrane which is permeable only to solvent molecules and no net movement of solvent occurs across the membrane, **then the solutions are said to be iso-osmotic and will have equal osmotic pressures.**

- **Biological membranes** do not always function as perfect semipermeable membranes and some solute molecules as well as water are able to pass through them.
- If two iso-osmotic solutions remain in osmotic equilibrium **when separated by a biological membrane they may be described as being isotonic** with respect to that particular membrane.
- Many solutions intended to be mixed with body fluids are designed to have the same osmotic pressure for greater comfort, efficacy, and safety.

بيقولك لو انت عندك محلولين والمحلولين دول مفصولين بـ semipermeable membrane والمحلولين دول متساويين فى الضغط الاسموزى يعنى ليهم نفس الضغط ، فالوقت دا بقول على المحلولين دول انهم iso-osmotic يعنى متساويين فى الضغط ..

لو كان المحلولين دول موجودين فى الجسم واللى بي فصل بينهم biological membrane زي الـ cell membrane مثلا بتاع الخلية بتاع الانسان ، ساعتها هقول ان المحلولين دول اسمهم isotonic يعنى مصطلح isotonic خاص بالـ behavior بتاعهم او سلوكهم جوا جسم الانسان مع الـ biological membrane كمان بيقولك ان الـ biological membrane مقدرش اقول عليه انه perfect semipermeable membrane او مثال لانه بيعدى solutes من خلاله والمفروض انه يعدى solvent بس مش solutes احيانا بضيف للمحاليل بتعنى شوية من الـ body fluids عشان يخلو المحلول ليه نفس الـ osmotic pressure بتاع الجسم ويدينى ساعتها كفاءة وتأثير عالى وكويس .. طب اى الامثلة على الـ isotonic solution ؟؟

Examples of isotonic solution

0.9% sodium chloride solution has an osmotic pressure identical to that of body fluids and it is isotonic i.e. does not produce change in cellular constituents in physiological system.

اكثر واشهر محلول isotonic هو الـ NaCl اللى دايب فى الماية بتركيز 0.9% يعنى كل 100 مللى مائة دايب فيهم 0.9 جرام من الملح ودا بيكون ليه نفس الـ osmotic pressure بتاع جسم الانسان وبالتالي مش هيسبب اى مشكلة من المشاكل اللى هنشوفها كمان شوية .. الـ 0.9% sodium chloride دا هو محلول الملح او الـ normal saline اللى موجود فى الصيدلية

طب هل اى محلول iso-osmotic بيكون isotonic ؟؟

الاجابة لا .. طب ازاى ؟ تعالى نشوف امثلة

Examples of iso-osmotic non-isotonic solution

1. **Boric acid solution** that is iso-osmotic with blood is not isotonic because it produces hemolysis of red blood cells due to ability of boric acid to cross the red blood cell membranes. Inconstant, the mucus lining of the eye act as true semi permeable membrane to boric acid in solution. Accordingly, a 2% boric acid solution serves as an isotonic ophthalmic preparation.
2. **1.8% solution of urea** has the same osmotic pressure as 0.9% sodium chloride solution but the urea solution produces hemolysis.

احنا قلنا ان شرط ان المحلول اقول عليه iso tonic انه يكون زى مكونات الجسم بالظبط فى الـ osmotic pressure ومش بيسبب اى مشاكل لمكونات الجسم .. يعنى لازم الشرطين يكونوا موجودين .. طب لو فقدت شرط من الاثنين زى ما هنتشوف ؟ ساعتها متقدرش تقول عليه isotonic solution لكنه هيفضل iso osmotic عادى زى الامثلة دى ..

1. هنا الـ boric acid بيعمل hemolysis او تحلل لكرات الدم بسبب انه بيقدر يعدى من خلالها ويزود الضغط الاسموزى بتاعها واحنا قلنا شرط انه يبقى isotonic انه يبقى متشابه مع سوائل الجسم زى الـ Red blood cells لكن هو هنا مش زيتها وقدر انه يخترقها ويدخل ليها ومفيش اتزان بينه وبينها يبقى مش isotonic ، لكن على العكس العين والجدار المبطن ليها بيعتبر biological membrane ومش بيقدر يعدى الـ boric acid من خلاله يعنى بيشتغل كـ semi permeable membrane اهـ وفيه اتزان مع مكونات العين وبالتالي هنا اقدر اقله انه isotonic مع مكونات العين بشرط انه يستخدم فى مستحضرات العين بس غير كذا مش هيبقى isotonic

2. الـ 1.8% solution of urea بردو ليه نفس الـ osmotic pressure بتاع الـ 0.9% NaCl يعنى المفروض يبقى isotonic صح ؟ بس قالك لا هو يختلف عن الـ 0.9% NaCl فى انه بيعمل hemolysis للخلايا بتاع الدم وبالتالي هو iso osmotic لكن مش iso tonic ..

يبقى نطلع من هنا بملحوظة مهمة :

N.B

- Some solutions are iso-osmotic but not isotonic. This is because the physiology of cell membrane must be considered.
- Isotonic solutions are iso-osmotic; the reverse is not true.
- The product is not called isotonic until it is tested by biologic membranes

✓ كل محلول isotonic فهو iso-osmotic لكن العكس ليس صحيح ..
 ✓ الدوا متقدرش اقول عليه انه iso tonic حتى لو كان Iso osmotic الا اما اجره على جسم الانسان واشوف سلوكه اى مع الانسجة ، لان احنا شفنا ان فيه امثله اهـ لمحاليل iso-osmotic مع الجسم ولكنها بتسبب مشاكل للجسم يبقى لازم اجره على الجسم واناكد انه مش بيسبب اى مشاكل عشان المحلول ياخذ لقب isotonic



يبقى على حسب الضغط الاسموزي هقسم المحاليل لـ 3 انواع رئيسية كالآتي ..

| | |
|----------------------------|--|
| Isotonic solution | This is solution which has the same osmotic pressure as specific body fluids |
| Hypotonic solution | It is the solution which has a lower osmotic pressure than that of the body fluids. |
| Hypertonic solution | It is the solution which has a higher osmotic pressure than that of the body fluids. |

المحاليل عندى 3 انواع ..

1. اما انه يكون ليه نفس الـ osmotic pressure زى الجسم ومش بيسبب اى مشاكل مع الـ biological

system بتاع الجسم ودا بسميه Isotonic solution

2. اما انه يكون ليه osmotic pressure اقل من الجسم ودا بقول عليه hypotonic

3. اما انه يكون ليه osmotic pressure اعلى من الجسم ودا بقول عليه hypertonic

كلمة hypo يعنى قليل وكلمة hyper يعنى عالى

طب اى تأثير الـ tonicity على الجسم واى الاضرار اللى ممكن تحصل لو مظبتش الـ tonicity ؟

Effect of the solution tonicity on blood cells

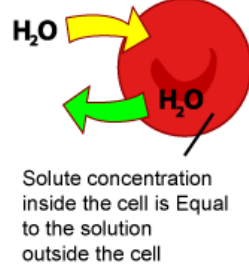
- 1. Isotonic solution** → If small quantity of blood is mixed with solution containing 0.9% of NaCL per 100 ml, the cells retain their normal size, because the solution has essentially the same salt concentration and hence the same osmotic pressure.
- 2. Hypertonic solution** → if the red blood cells are suspended in a hypertonic solution (2% NaCL), water will pass out of the cells through the cell membrane in an attempt to dilute the surrounding salt solution until the salt concentration on both side are identical. This out passage of water causes the cell to shrink and become wrinkled or crenated. **This phenomenon is called "Plasmolysis" which is reversible process.**
- 3. Hypotonic solution** → If the red blood cells are introduced in hypotonic solution (0.2% NaCL) or distilled water, water enters the blood cells, causing them to swell and finally burst with liberation of hemoglobin. **This phenomena is called hemolysis which is an irreversible process (dangerous)**

احنا هنا هنشوف تأثير حقن كل محلول من الـ 3 محاليل دول على كرات الدم الحمراء ..

Isotonic

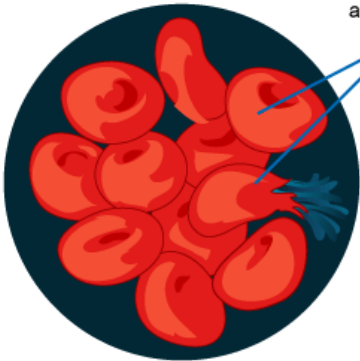


Amount of water transported into the cell equal to the amount of water transported out from the cell

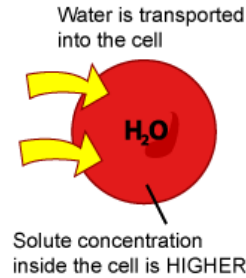


دا المحلول اللي بيكون شبه الجسم فى الـ tonicity .. هنا بتبقى كل حاجة طبيعیه فى خلايا الدم كمية المایة اللی داخله الخلیة قد کملة المایة اللی خارجة منها وکمیة الـ solute برا الخلیة قد جوا الخلیة وفى الحالة دى بقول ان فیہ اتزان ف الضغط الاسموزی کانک کدا جبت مایة حطیتها على مایة تانیة زیها بالظبط ، هل هیحصل ای مشکلة ؟؟ هنا وظائف الخلیا شغاله زی ماہی ومفیش ای مشکلة

Hypotonic



The cells inflate and eventually burst

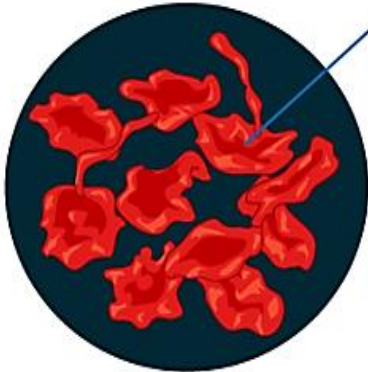


دا المحلول اللی بیكون اقل فی الـ tonicity من الخلیا بتاعه الجسم وکرات الدم الحمراء وتركیز المذیب فیہ اقل من الـ RBCs

هنا کمیة الـ Solute جوا الخلیا کبیرة والـ Solvent اقل مقارنة بالـ fluid اللی انا حاقنه فالضغط الاسموزی هیبدأ یدخل المیاه والسوائل جوا الخلیة عشان یقلل من تركیز الـ solute اللی جوا الخلیة دا وهینتج عنه ان الخلیا هیحصلها Rapture وتتکسر والعملیة دى بتکون irreversible ومش بتتصلح تانی لان اللی بیتکسر مش بیتصلح والعملیة دى اسمها

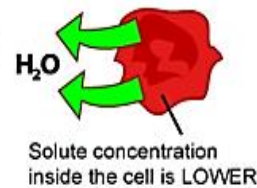
Hemolysis

Hypertonic



The cells shrink

Water is transported out from the cell



دا المحلول اللی بیكون اعلى فی الـ tonicity من الخلیا بتاعه الجسم وکرات الدم الحمراء وتركیز المذیب فیہ اعلى من الـ RBCs

هنا کمیة الـ Solute جوا الخلیا قليلة والـ Solvent اکبر مقارنة بالـ fluid اللی انا حاقنه فالضغط الاسموزی هیبدأ یدخل المیاه والسوائل من جوا الخلیة لبرا الخلیة عشان یزود تركیز الـ solute اللی جوا الخلیة دا ویخرج السائل عشان یقلل التركيز العالی اللی برا وهینتج عنه ان الخلیا هیحصلها shrinkage او انکماش بسبب ان المایة خرجت من الخلیة والعملیة دى بتکون reversible عن طریق انی ادى المریض محلول hypotonic فیہ کمیة مایة کبیرة هیحصل العکس والمایة هتبدأ تدخل جوا الخلیة ویبدأ الوضع یرجع کما کان وینتهى الـ Shrinkage والعملیة دى اسمها Plasmolysis

- The effects of administration of hypotonic solutions are more severe than hypertonic solutions since ruptured cells can never be repaired.
- The eye can tolerate a range of tonicities as low as 0.6% and as high as 1.8% NaCl solution.

Isotonicity and different routes of administration

1. Subcutaneous injection:

- ✓ It is not necessarily to be isotonic due to small volume injected. However, isotonicity reduces pain.

2. Intramuscular injection:

- ✓ It should be isotonic or slightly hypertonic to increase penetration.

3. Intravenous injection:

- ✓ Should be isotonic "Large volume"
- ✓ Hypotonic cause hemolysis
- ✓ Hypertonic solution may be administered slowly into a vein
- ✓ Hypertonic large volume administered through cannula into large vessels

4. Intrathecal injection:

- ✓ Should be isotonic

5. Eye drops and eye lotions:

- ✓ Rapidly diluted by tear, but most of it is isotonic to decrease irritation.

6. Nasal drops:

- ✓ It should be isotonic but not essentially.

1. الحقن تحت الجلد subcutaneous مش لازم يبقى isotonic لان الكمية اللي بنحقها تحت الجلد بتكون قليلة اوى زى حقن الانسولين كدا بتكون الجرعه اقل من 1 مللى فمش هتعمل مشاكل خالص لان كميتها قليلة
2. الحقن العضلى Intramuscular ودا لازم يبقى isotonic وممكن نخليه hyper tonic شوية صغيرين كدا عشان يزود الـ penetration والنفاذية بتاعته واختراقه للاوعية للوصول للدم
3. الحقن الوريدي intravenous لازم يكون isotonic فى حالة الاحجام الكبيرة من الحقن زى المحاليل كدا لان الـ hypotonic هيعمل hemolysis ويكسر الدم بس فيه بعض الاحيان بضطر ادى المريض محلول hyper tonic لتصحيح نسبة الاكتروليت والعناصر فى الجسم وفى الحالة دى لازم يتاخذ ببطئ اوى فى الوريد عشان ميعملش حرقان والتهابات ، ولو كان الحجم كبير اوى بتاع الـ hypertonic دا يبقى لازم ادور على وريد كبير ويكون من خلال كانيولا وغالبا بتبقى Central يعنى فى الاورده الكبيرة بتاعه القلب زى الوريد الاجوف والوريد الكبدى والاوردة دى
4. الحقن فى السائل المحيط بالحبل الشوكى intrathecal لازم يكون isotonic عشان ميعملش مشكلة فى النخاع والحبل الشوكى
5. قطرات العيون بتكون isotonic مع ان العين ليها القدرة على تحمل الـ hyper tonic لانها بتعمله dilution بواسطة الدموع ولكنه بيسبب حرقان فى العين
6. المحاليل اللي بتتاخذ فى الانف مش لازم تبقى isotonic لانها كدا كدا معظمها بيشتغل local فى الاحتقان والكلام دا ومش بتمتص ولا بتوصل الدم



طب ازای احسب الـ Tonicity عشان اقدر اقول ان المحلول دا hypo والا iso والا hyper ؟

Methods of adjusting solution tonicity

- For comfort during administration, many dosage forms must be "isotonic" with body fluids. This is especially true of parenterals, ophthalmics and nasal solutions.
- Pain and irritation at the site of administration may occur if the formulation is either hypertonic or hypotonic.
- Pharmacists sometimes must adjust tonicity of parenteral preparations to ensure they are near isotonic *مش مهمة*
- One of several method may be used to calculate the quantity of tonicity modifier i.e. sodium chloride, dextrose and other substances that may be added to solution of drug to render them isotonic.

عشان المريض يشعر براحة ومش يشعر بالم وهو بياخد المحلول لازم يكون المحلول دا isotonic لان الـ hyper والـ hypo بيعملوا irritation وتهيج والم

فيه اكثر من طريقة بحسب بيها الـ tonicity بتاعه الدوا او المواد اللي المفروض اضيفها عشان اضبط الـ tonicity والمواد دي زي الـ NaCL والـ dextrose ودا سكر الجلوكوز وحاجات تانية بضيفها عشان اخلى المحلول isotonic زي الـ Boric acid وبستخدمه في حالة الـ Ophthalmic بس لانه بيكون isotonic مع الـ eye زي ماخدنا من شوية (امتحان)

Q. Boric acid can be used to render preparation isotonic:

1. Intravenous
2. Nasal drops
3. Intrathecal
4. Ophthalmic

تعالى نشوف الطرق دي !

Class I:

Adding substance to lower freezing point of solution to -0.52°C

1. Freezing point depression (FPD) "cryoscopic method".
2. NaCL equivalent method.

Class II:

Adding H_2O , then isotonic buffer solution to brought the solution to the final volume

1. White -Vincent method
2. Sprowls method

هنا انا بحضر ال isotonic solution بتاعى وبعد كذا بضيف عليه الدوا اللي عايز احطه
 هناخد Class I بالتفصيل لكن Class II مش هناخد

1. Freezing point depression method

- Since osmotic pressure is not a readily measurable quantity, it is usual to make use of the relationship between the colligative properties and to calculate the osmotic pressure from a more easily measured property such as the freezing point depression.
- It has been shown that a solution which is isotonic with blood and lachrymal secretion has a freezing point depression, ΔT_f , of **0.52°C**. Therefore to adjust the freezing point of the drug solution to this value (0.52°C) to give an isotonic solution.
- Freezing point depressions (ΔT_f) of 1% solution for a series of drugs compounds are given in reference texts (e.g. Remington and Merk index) and it is a simple matter to calculate the concentration required for isotonicity from these values.

الدم بيحصله تجمد عن درجة حرارة -0.52 مئوية يعنى اقل من الماية وبالتالي ال Freezing point depression بتاعته بتساوى 0.52 اللي هو الفرق بين درجة تجمد الماية (zero) و -0.52 اللي هي درجة تجمد الدم

يبقى اى محلول هحضره وانا عايز انه يكون isotonic يبقى لازم هيكون لـ Freezing point depression بتاعته 0.52 زى الدم والـ body fluids

العلماء جابو كل المحاليل اللي ممكن نستخدمها وعملوا منها محلول تركيزه 1% وحسبوا ال Freezing point depression بتاعته وسجلوها فى المراجع بتاعتهم زى Remington و Merk index لكن انا لازم اعمل حسابات عشان مش دايما هستخدم محلول تركيزه 1% افرض مثلا المحلول اللي عايزه هيبقى 5% ! تعالى نشوف مثال ..

For example

1% NaCL solution has a freezing point depression of 0.576°C. Isotonic saline solution of NaCL can be obtained by calculating the percentage concentration of sodium chloride required to produce freezing point depression of 0.52 °C (fpd of blood and tears) by simple proportion as:

$$\begin{aligned}
 1\% &\rightarrow 0.576^\circ\text{C} \\
 X\% &\rightarrow 0.52^\circ\text{C} \\
 X\% &= \frac{0.52 \times 1}{0.576} = 0.9\% \text{ W/V}
 \end{aligned}$$



هنا المحلول اللي معايا تركيزه 1% ودرجة التجمد بتاعته 0.576 بس دي مش بتساوى الـ freezing point depression ، فعابز يشوف نسبة الـ NaCl اللي هتقل درجة التجمد للـ 0.52 اللي هي الـ Freezing point depression فهستخدم طريقة المقص والتركيز اللي هيطلع هيبي 0.9% ودا اللي عنده الـ fpd كانت 0.52 يبقى هو دا التركيز اللي هيخلي المحلول Isotonic

A- for non-electrolyte:

- When one gram molecular weight of any non-electrolyte (substance with negligible dissociation) dissolved in 1000 gram water the freezing point of solution will be **1.86 °C below the freezing point of pure water**
- By simple proportion, therefore, we can calculate the weight of non-electrolyte that can be dissolved in 1000 gram water to give a solution isotonic with body fluids (fpd 0.52°C).

لما بدوب وزن يساوى molecular weight من non electrolyte فى 1 لتر بيؤدى الى انه بيزود الـ freezing point depression لـ 1.86 تحت الصفر

طب ليه كلهم بيدوا 1.86 ؟ لان انا حطيت 1 M.wt واحنا عارفين ان الـ 1 molecular weight دا بيمثل المول ، والمول فيه عدد افوجادرو من الجزيئات وبالتالي كل المحاليل لما اضيف one molecular weight فى لتر مائة

يبقى انا ضفت عدد افوجادرو فى لتر مائة وكلهم ليه نفس عدد افوجادرو وبالتالي الـ Fpd بتاع اى non electrolyte هيساوى 1.86

بالطريقة دي انا ممكن احسب كمية الـ non electrolyte اللي هتيدينى fpd بتساوى 0.52 زى الماية عشان يبقى isotonic تعالى نشوف مثال ..

For example

Boric acid, has an M.wt 61.8, in theory 61.8g dissolved in 1000 gm water produce freezing point - 1.86 Solution will be 1.86 °C below the freezing point of pure water.

$$61.8 \text{ (M.wt)} \rightarrow 1.86 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$X \rightarrow 0.52 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$X = \frac{61.8 \times 0.52}{1.86} = 17.3 \text{ gram in 1000 gm water} = 1.73\% \text{ w/v}$$

1.73 % W/V boric acid should make isotonic solution with lachrymal fluid.

هنا مدينى الـ M.wt بتاع الـ Boric acid بـ 61.8 والمفروض زى مانت عارف ان عند الـ M.wt بكون الـ fpd حوالى 1.86 فعابزين نشوف بقى اى التركيز اللي يخليه isotonic مع الدم ؟ بطريقة المقص برود



B. For electrolyte:

- With electrolyte, the problem is different. Since osmotic pressure depends on the number rather than the kind of particles.
- Substance that dissociate have a tonic effect that increase with the degree of dissociation
- The grater the dissociation, the smaller the quantity required to produce any given osmotic pressure
- **Dissociation factor (i)** must be included in the proportion to determine the strength of isotonic solution.

هنا الموضوع فى الـ Electrolyte مختلف لان هنا فيه dissociation والـ osmotic pressure بيتغير بتغير التاين بتاع المادة بحيث ان كل اما يزيد التاين كل اما الضغط الاسموزى بيزيد وبالتالي لازم اخذ الـ dissociation factor او معامل التاين فى الاعتبار والحسابات بتاعتى

Calculation of dissociation factor:

$$\text{dissociation factor} = \frac{\text{number of particles after dissociation}}{\text{number of particles before dissociation}}$$

عشان احسب معامل التاين بقسم عدد الجزيئات قبل التاين على عدد الجزيئات بعد التاين

For example

In a weak solution of sodium chloride 80% is dissociation then each 100 molecules yield 180 particles, or 1.8 times as many particles as are yielded by a non-electrolyte.



$$100 \rightarrow 80 + 80$$

$$\text{Undissociated} = 20$$

$$\text{dissociation factor} = \frac{80+80+20}{100} = 1.8$$

The amount of sodium chloride (M.wt = 58.5) needed to prepare isotonic solution is determined as following:

$$\frac{1.86 \times 1.8}{0.52} = \frac{58.5}{X} \rightarrow x = 9.09 \text{ gm}$$

X = 9.09 g in 1000 ml water or 0.9% w/v sodium chloride produce isotonic solution with body fluids

هنا فى المسألة بيقولى ان الـ NaCl دا بيتأين فى الماية بنسبة 80% بمعنى ان كل 100 جزء بيدوني 180 جزء (80 كلور + 80 صوديوم + 20 مش هيتاينو) وعايزنى احسب كمية الـ NaCl اللى هتخلى المحلول isotonic ، هى نفس فكرة الـ non electrolyte بس بندخل الـ dissociation factor فى القانون ..



If the number of ions is known so:

| Substance | Dissociation factor |
|---------------------------------------|---------------------|
| Non electrolyte | 1 |
| Substance that dissociate into 2 ions | 1.8 |
| Substance that dissociate into 3 ions | 2.6 |
| Substance that dissociate into 4 ions | 3.4 |
| Substance that dissociate into 5 ions | 4.2 |

تعالى نشوف القانونين اللي هنحسب بيهم بطريقة مباشرة التركيز بتاع الـ electrolyte او الـ none electrolyte

| For electrolyte | For non-electrolyte |
|--|-------------------------------------|
| $X = \frac{0.52 \times M.wt}{1.86 \times i}$ | $X = \frac{0.52 \times M.wt}{1.86}$ |

- ✓ With a solution of a drug, it is not of course possible to alter the drug concentration in this manner, and **an adjusting substance must be added to achieve isotonicity**.
- ✓ The most widely used isotonicity modifiers are dextrose and sodium chloride. Isotonicity adjustment can only be made after the addition of all other ingredients **because each ingredient will contribute to the overall osmotic pressure of a solution**.
- ✓ The amount of adjusting substance which must be added to a formulation to achieve isotonicity can be calculated by using the freezing point depression of the drug and the adjusting substance.

لو الدكنور باعتلك روشته فيها تحضيره معينه وكاتبلك المكونات وكل حاجة وعازيك تحضرها وتخليها isotonic بتعملها ازاي؟

قالك لازم احسب الكمية اللي هحتاجها من الـ adjusting agent اللي هتضبطلى الـ tonicity بتاعه كل مكون من مكونات الروشته سوا كان دوا او additives واجمع كل الكميات دي واضيفها على المحلول اللي هحضره .. طب بنحسب الكمية المكافئة لكل مكون ازاي؟؟ هنشوف دلوقتي بس بعد ماناخذ الـ Notes المهمة دي

Important notes

Freezing point of blood and tears = - 0.52°C

Any solution has fpd = - 0.52 °C is isotonic

Any solution has fpd > - 0.52 °C is hypotonic

Fpd = - 0.4 is hypotonic

Fpd = - 0.6 is hypertonic

Add solute to hypotonic solution to reach fpd of blood (0.52 °C)

كل الكلام دا ملخص للى قلناه

تعالى نشوف مثال بقى



Example

Rx

Atropine sulfate 2%

Make isotonic solution with boric acid

Purified water q.s as 15 ml

هنا انا مطلوب منى تحضير الروشته دى واخليها isotonic باستخدام الـ boric acid فلازم احسب كمية الـ boric acid اللازمة للموضوع دا ، هنعسبها ازاي ؟

Steps:

1. Determine the percent concentration of the drug in solution: 2%
2. From the table in text books and the freezing point depression of 1% solution of the drug solution: 0.07 °C
3. Calculate the freezing point depression caused by the calculated percentage concentration of drug solution:

$$1\% \rightarrow 0.07\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$2\% \rightarrow X$$

$$X = 0.14$$

4. Subtract this amount from the desired freezing point depression of body fluid (-0.52 °C).

$$0.52\text{ }^{\circ}\text{C} - 0.14\text{ }^{\circ}\text{C} = 0.38\text{ }^{\circ}\text{C}$$

5. Decide on an appropriate solute for adjusting the tonicity of the solution.
6. Using the table the freezing point depression caused by the 1% concentration of the solute (boric acid) in solution: 0.29 °C
7. Calculate the concentration of tonicity modifier (boric acid) needed to give the remaining freezing point depression.

$$1\% \rightarrow 0.29\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$X\% \rightarrow 0.38\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$X = 1.3\% \text{ boric acid}$$

8. Calculate the weight of solute (boric acid) in gram needed for desired volume of solution.

$$1.3\% \times 15\text{ ml} = 0.195\text{ gm of boric acid}$$

تعالى نشوف الخطوات

اول حاجة لازم تعرف تركيز الدوا المطلوب اللى هو هنا فى المثال دا 2%
بعد كذا هتروح على الجدول فى الـ text book تشوف الـ Fpd بتاعه الـ 1% من الدوا كام هتطلع 0.07 ، بس
انا عندي هنا الدوا بتركيز 2% يبقى لازم اشوف احسب الـ fpd بتاع الـ 2% كام ، بطريقة المقص .. هتطلع
0.14



طيب يبقى الدوا بتاعى قيمته الـ fpd بتاعتها 0.14 عشان اشوف المفروض هضيف كام من الـ adjusting agent ، هطرح الـ fpd بتاع الدوا من الـ fpd بتاع الدم اللي هي 0.52 هتطلع 0.38 ودى اللي المفروض هضيفها

بعد كذا بيقولك حدد الـ adjusting agent اللي هو اصلا مديهولى فى الروشته فوق boric acid بعد كذا هنجيب قيمة الـ fpd بتاعه الـ boric acid بتركيز 1% من نفس الجدول بتاع الـ freezing point depression in text book هتطلع 0.29

طب هو مش انا المفروض احط كمية من الـ boric acid تزودلى الـ fpd بقيمة 0.38 ؟ وانا عرفت ان الـ 1% بيزود 0.27 يبقى الـ 0.38 محتاجين تركز قد اى من الـ boric acid ؟ عجيبها بطريقة المقص .. هتطلع 1.3 يبقى انا دا عرفت كمية الـ boric اللي بتزود الـ fpd بتاع 100 مللى من المحلول بمقدار 0.38 بس انا عايز احضر محلول 15 مللى بس ؟

هقول ان الـ 1.3 بيحضرو 100 يبقى الـ X بيحضر 15 مللى يبقى قيمة X تساوى كام ، هتطلع 0.195 gm boric acid يبقى دى كمية البوريك اللي المفروض هضيفها

تعالى نشوف الجدول اللي الدوك عرضته من الـ index عشان لو جابلك زيه فى الامتحان تعرف تتعامل

TABLE 11.2 FREEZING POINT DATA FOR SELECT AGENTS

| AGENT | FREEZING POINT DEPRESSION, 1% SOLUTIONS ($\Delta T_f^{1\%}$) |
|-----------------------------|--|
| Atropine sulfate | 0.07 |
| Boric acid | 0.29 |
| Butacaine sulfate | 0.12 |
| Chloramphenicol | 0.06 |
| Chlorobutanol | 0.14 |
| Dextrose | 0.09 |
| Dibucaine hydrochloride | 0.08 |
| Ephedrine sulfate | 0.13 |
| Epinephrine bitartrate | 0.10 |
| Ethylmorphine hydrochloride | 0.09 |
| Glycerin | 0.20 |
| Homatropine hydrobromide | 0.11 |
| Lidocaine hydrochloride | 0.063 |
| Lincomycin | 0.09 |
| Morphine sulfate | 0.08 |
| Naphazoline hydrochloride | 0.16 |
| Physostigmine salicylate | 0.09 |
| Pilocarpine nitrate | 0.14 |
| Sodium bisulfite | 0.36 |
| Sodium chloride | 0.58 |
| Sulfacetamide sodium | 0.14 |
| Zinc sulfate | 0.09 |

كدا خلصنا اول طريقة اللي هي freezing point depression ، تعالى ناخذ بقى تانى طريقة وهي الـ sodium Chloride equivalent method



2. Sodium Chloride Equivalent Method

- Sodium chloride equivalent method is the most widely used method to adjust isotonicity of pharmaceutical solutions.
- NaCL equivalent (E) is the amount of NaCL that will give an equivalent osmotic effect to that of 1 gm of the designate drug, (based on number of particles).
- Sodium chloride equivalent (E or E_{NaCL 1%}) for large number of drugs have been published and can be obtained from some textbooks.
- Sodium chloride equivalent method is based on the fact that 0.9% concentration of Sodium chloride in water gives an isotonic solution.

يعنى كام جرام من الـ NaCL بىكافى لواحـد جرام من الدوا عشان يدينى نفس الـ osmotic pressure بتاع الجرام من الدوا ..

هنا برـدو نفس الكلام فيه قيم معروفه لـ NaCL equivalent بتاع كل دوا ومحطوطة فى text books استعين بيها فى حساباتى

والـ NaCL اتعملت استناداً على ان لو جبـت 0.9 جرام من الـ NaCL حطيتهم فى 100 مللى مائة ، هـيـخلـى المحلول دا isotonic

تعالى نشوف مثال نشرح بيه الخطوات ..

Example

Rx

Atropine Sulfate 2%
NaCl qs
Aqua. dist. q.s. ad. 15ml
M.ft. isotonic solution

هنا نفس المثال اللـى فات بس المـرة دى عايزنى احسب بالـ NaCL تعالى نشوف الخطوات

Steps:

1. Calculate the number of grams of drug in the solution. $2\% \times 15 = 0.3 \text{ g}$
اول خطوة لازم تحسب عدد الجرامات من الدوا الموجوده فى 15 مللى من المحلول الاول هتطلع 0.3 جرام
2. Read from table in the text book the sodium chloride equivalent for the drug. **0.13**
من الـ text book برـدو هتروح تدور على جدول الـ NaCL equivalent وتطلع قيمة الـ atropine sulfate كام هتطلع 0.13
3. Calculate the weight grams of sodium chloride that is equivalent to the weight in gram of the drug in this solution.

$$1\text{gm} \rightarrow 0.13 \text{ gm of NaCL}$$

$$0.3 \rightarrow X$$

$$X = 0.39 \text{ gm NaCL}$$

هنا رحنا و عرفنا ان من الجدول ان الـ NaCL equivalent بتاع الجرام من الـ atropine sulfate بـ 0.13 لكن انا عندي كمية الدوا هنا 0.3 جرام مش جرام فلازم اجيب الكمية المكافئة للـ 0.3 جرام بطريقة المقص هتطلع 0.39 جرام NaCL

4. Calculate the number of grams of sodium chloride needed to make the desired volume of drug solution isotonic if no other solute were present.

$$0.9 \times 15 = 0.135 \text{ g NaCL}$$

الخطورة دي بقى هنحسب فيها كمية الـ NaCL المكافئة للمحول نفسه ، باعتبار انا قلنا ان الـ 0.9 دي بتظبط الـ isotonicity بتاعه 100 مللى يبقى الـ 15 بيظبهم كام ؟؟ هيطلع 0.135 جرام

5. Subtract the weight in grams of NaCL that is equivalent to the weight in gram of the drug from the weight of sodium chloride needed to make the desired volume of drug solution isotonic.

$$0.135 \text{ g} - 0.039 \text{ g} = 0.096 \text{ g NaCL needed.}$$

احنا عرفنا ان المحلول كله بيكافئ 0.135 وانا عندي الدوا بيكافئ 0.039 دا بيبقى الدوا مساهم بيهم يعنى الدوا نفسه بيظبط شوية من الـ tonicity باعتباره مادة مذابة وبالتالي هطرحهم من بعض عشان اشوف انا عايز اضيف قد اى من الـ NaCL

6. Add this amount of sodium chloride to the solution.
7. If another substance to adjust tonicity, such as boric acid which is often used to adjust isotonicity in **ophthalmic** solutions because of its buffering and anti-infective properties. In that case another set of calculation is necessary to convert the amount of sodium chloride needed to an equivalent amount of the other solute (boric acid). If E for boric acid is 0.50, then the amount of boric acid needed to replace the NaCL in step 5 can be calculated:

$$1 \text{ gm of boric} \rightarrow 0.5 \text{ gm of NaCL}$$

$$X \text{ gm of boric acid} \rightarrow 0.096 \text{ gm of NaCL}$$

$$X = 0.192 \text{ gm boric acid}$$

طب لو كان عايزك تشتغل بالـ NaCL equivalent method وفى الآخر قالك معلى احسبها بالـ boric acid .. هو نفس الكلام هجيب الـ NaCL اللى المفروض اضيفه واشوف بيكافئ كام جرام من الـ boric acid من الجدول واحول الـ NaCL لـ boric بالقسمة على الـ NaCL equivalent بتاعه الـ boric اللى هي 0.5 هيطلع معاك الكمية بالـ boric acid

بكدا تكون خلصت المحاضرة وخلص معاها جزء الـ isotonic solution

هناخد جزء جديد اسمه الـ Complex المحاضرة الجاية باذن الله

دُمتُم سالميَن